

**PLATE-FORMES, NOTAMMENT PROTHESES, AVEC REVETEMENTS  
BIOLOGIQUEMENT ACTIFS**

L'invention a pour objet l'utilisation de composés biologiquement actifs pour le  
5 revêtement de plate-formes, notamment de prothèses. Elle vise en particulier le  
revêtement des stents comportant un revêtement biologiquement actif.

On sait que le traitement des sténoses des artères coronaires a été révolutionné par  
l'angioplastie coronaire, qui consiste à ouvrir la sténose avec un ballonnet. Cette  
10 technique a été perfectionnée par le déploiement d'une endoprothèse artérielle en  
métal, appelée « stent », afin d'éviter la cicatrisation rétractile de l'artère entraînant la  
resténose, c-à-d la réapparition de la sténose. Cependant, dans un bon nombre de  
cas, variant de 20 à 40% selon le type de lésion, on a constaté que la mise en place  
d'un stent dans une artère entraîne une resténose liée à une hyperplasie néo-intimale,  
15 qui résulte à la fois d'un excès de tissu cicatriciel et d'une réaction au corps étranger.  
Pour surmonter ces problèmes, on a proposé de recouvrir les stents de substances  
médicamenteuses capables de lutter contre les resténoses.

Parmi les stratégies proposées, celle consistant à utiliser des molécules à effet  
20 cytotoxiques ou cytostatiques a suscité un grand intérêt. En effet, sur les 6 premiers  
mois de la mise en place de stents avec revêtement de composés cytotoxiques ou  
cytostatiques, aucune resténose n'a été observée.

Toutefois, ces molécules présentent l'inconvénient d'inhiber également la phase  
25 cicatricielle, ce qui entraîne un risque de thrombose tardive sur un corps métallique  
nu, ainsi que la création d'un espace entre le stent et la paroi artérielle par dilatation  
de cette paroi (désigné ci-après par remodelage positif).

Sur des modèles animaux, on a également observé un phénomène tardif de  
30 resténose.

Il s'avère donc que si l'utilisation des stents en tant que plate-formes pharmacologiques permettant de délivrer un médicament, constitue une approche d'intérêt, les familles thérapeutiques proposées à ce jour ne sont pas satisfaisantes.

- 5 Les inventeurs ont constaté qu'en suivant une autre approche médicamenteuse, reposant sur la mise à profit de composés multifonctionnels, il était possible d'exercer un effet de régulation sur la matrice extracellulaire, et d'inhiber le tissu cicatriciel responsable de l'hyperplasie, empêchant ainsi la resténose intra-stent. Ce résultat s'est avéré généralisable au revêtement d'autres prothèses dans d'autres indications
- 10 médicales, et de manière générale à toute plate-forme biologique.

L'invention repose donc sur une stratégie à effets multiples visant la prolifération et de la migration cellulaire, le métabolisme de la matrice extracellulaire et le contrôle de l'inflammation.

- 15 L'invention a donc pour but d'utiliser de nouveaux composés dans l'élaboration de revêtements de plate-formes, notamment de prothèses.

- Elle vise également, en tant que nouveaux produits, ces plate-formes et prothèses,
- 20 notamment les stents portant de tels revêtements.

L'utilisation selon l'invention est caractérisée par la mise en œuvre de composés multifonctionnels pour élaborer un revêtement pharmacologiquement actif sur une plate-forme/prothèse.

- 25 De manière inattendue, de tels revêtements permettent, dans une situation de traumatisme mécanique des tissus provoquant une réaction inflammatoire, de prévenir la resténose artérielle.

- 30 Contrairement aux stratégies de l'art antérieur évoquées ci-dessus, de tels régulateurs n'interviennent pas sur le cycle cellulaire et n'entraînent donc pas

d'action délétère sur l'endothélium pouvant résulter dans l'apparition de thromboses tardives, un remodelage positif ou une resténose tardive.

Il est ainsi possible de maintenir une paroi saine et non altérée par la perte ou  
5 l'endommagement de cellules, ce qui permet aussi de prévenir les phénomènes de thromboses.

De manière préférée, on utilise la décorine et/ou un fragment peptidique de la décorine, ou les dérivés de décorine et/ou de fragment de décorine, possédant les  
10 propriétés de ces composés, mais chimiquement modifiés pour leur conférer des propriétés avantageuses pour une application donnée.

La décorine humaine est une protéine de 359 acides aminés avec une chaîne de glycosaminoglycans, de PM de 100 à 120 kDa. Elle correspond à la séquence  
15 suivante:

mkatiillll aqvswagpfq qrglfdmle deasgigpev pddrdefpsl gpvcpfrcqc  
hlrvvqcsdl gldkvpkdlp pdttldlqn nkiteikdgd fknlnlhal ilvnnkiskv  
spgaftplvk lerlylsknq lkelpkmpk tlqelrahen eitkvrkvtf nglnqmivie  
lgtmplkssg iengafqgm klsyiriadt nitsipqglp psitelhdg nkisrvdaas  
20 lkglnnlakl glsfnsisav dnslantph lrelhdnnk ltrvpgglae hkyiqvvyh  
nnnisvvgss dfcppghntk kasysgvslf snpvqyweiq pstfrcvyvr saiqlgnyk

La décorine utilisée selon l'invention correspond avantageusement aux domaines  
suivants :

25

- Domaine I : Signal peptide + propeptide,
- Domaine II : Résidus de la cystéine + site d'attachement des glycosaminoglycans (GAGs)
- Domaine III : Répétitions riches en leucine (LRR), cœur protéique (38-43 kDa),
- 30 - Domaine IV : Résidus de la cystéine avec boucle.

Le fragment actif protéique proposé alternativement est défini comme suit :  
fragment de décorine bioactive entre l'acide aminé en positions (115) et (260),  
15-20 kDa,

- 5 La présence de ces composés sur une plate-forme permet de mettre à profit leurs propriétés multifonctionnelles. Il est ainsi possible d'agir sur la prolifération cellulaire (en inhibant l'action du PDGF et de l'EGF, en se fixant sur le récepteur de l'EGF), sur la migration cellulaire (en inhibant la migration par action sur la fibronectine et la trombospondine, et en inhibant la dégradation de la matrice
- 10 extracellulaire), sur l'inflammation (en réduisant l'infiltration des macrophages ; en inhibant l'action inflammatoire de l'interleukine 1 et la réaction inflammatoire au traumatisme de l'angioplastie sur les cellules musculaires lisses par maintien de leur phénotype contractile (non sécrétoire de matrice extracellulaire et de cytokines pro-inflammatoires)), et en agissant contre la fibrose (par inhibition de l'accumulation de
- 15 la matrice extracellulaire, notamment par l'intermédiaire de son action sur l'interleukine 1, le TGF $\beta$ -1 et le PDGF BB).

Selon un autre aspect, l'invention vise également, en tant que nouveaux produits, les plate-formes et prothèses caractérisées en ce qu'elles comportent un revêtement

20 comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé tel que défini ci-dessus.

Par « quantité thérapeutiquement efficace », on entend une quantité qui permet d'obtenir les effets rapportés ci-dessus, en particulier de réguler, notamment

25 d'inhiber le surplus de matrice extracellulaire produit en réaction au traumatisme de la plate-forme ou prothèse mise en place. Des quantités de l'ordre de 10 à 100  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  se sont révélées appropriées.

Des plate-formes et prothèses préférées comprennent plus particulièrement une

30 quantité thérapeutiquement efficace de décorine et/ou d'un fragment peptidique de la décorine, et/ou d'un dérivé de décorine ou de fragment de décorine.

Ces composés sont fixées directement à la plate-forme ou prothèse, ou par l'intermédiaire d'un revêtement biostable ou biodégradable comme un polymère d'acide lactique. La liaison des composés peut être réversible ou irréversible. Les plate-formes ou prothèses peuvent être biodégradables, par exemple en polymère d'acide lactique. Elles peuvent être aussi en manganèse. La libération peut soit ne pas avoir lieu, soit avoir lieu avec une vitesse qui dépend du revêtement, de la liaison utilisée, de la plate-forme (dégradable ou non).

- 10 Les prothèses plus spécialement visées correspondent à des dispositifs implantables ou des prothèses endoluminales, notamment des prothèses endovasculaires, urologiques, respiratoires ou digestives.

15 L'effet anti-fibrosant de la décorine et d'un fragment de décorine est avantageusement mis à profit également sur des prothèses hors de l'application artérielle, notamment dans des applications urologique, digestive, broncho-pulmonaire.

20 Dans ces applications, les composés utilisés sont fixés sur une plate-forme, par exemple métallique, ou biorésorbable. Cette fixation peut être transitoire ou définitive. Le composé agit alors dans la proximité de la plate-forme, cette zone étant à l'origine du déclenchement de l'inflammation la plus importante et donc de la prolifération et de la migration cellulaire, et de l'accumulation de matrice extracellulaire.

25

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention sont donnés dans les exemples qui suivent.

Réalisation de stents avec revêtement bioactif de décorine et application artérielle

En opérant selon les techniques classiques, on applique sur un stent métallique par exemple en acier 316L un revêtement biostable ou biodégradable à base de polymères, par exemple un polymère d'acide lactique, comportant une quantité pharmacologiquement active de décorine, permettant la libération de principe actif  
5 sur 30 jours.

*In vivo*, la décorine inhibe localement la resténose au niveau de l'artère iliàque de lapin. Après 2 mois d'observations, on n'a observé aucun phénomène de resténose.

10 En variante, la décorine est fixée directement au stent sans revêtement.

## REVENDEICATIONS

- 5 1. Utilisation de régulateurs, notamment d'inhibiteurs de la synthèse de la matrice extracellulaire, de la prolifération et de la migration cellulaire, de l'inflammation, pour élaborer un revêtement pharmacologiquement actif sur une plate-forme biologique, notamment une prothèse.
- 10 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que lesdits régulateurs sont choisis parmi la décorine et/ou un fragment peptidique de la décorine, ou un dérivé chimiquement modifié de décorine et/ou d'un fragment de décorine.
- 15 3. Plate-formes ou prothèses, caractérisées en ce qu'elles comportent un revêtement comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un régulateur de la synthèse de la matrice extracellulaire.
- 20 4. Plate-formes ou prothèses selon la revendication 3, caractérisées en ce qu'elles comportent une quantité thérapeutiquement efficace de la décorine et/ou un fragment peptidique de la décorine, ou un dérivé chimiquement modifié de décorine et/ou d'un fragment de décorine.
- 25 5. Plate-formes ou prothèses selon la revendication 3 ou 4, caractérisées en ce qu'il s'agit de dispositifs implantables ou de prothèses endoluminales, notamment de prothèses endovasculaires, urologiques, respiratoires, ou digestives.

WO.2004/112861

PCT/FR2004/001528

SEQUENCE LISTING

<110> Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale  
(INSERM)  
UNIVERSITE PARIS 5

<120> "PLATE-FORMES, NOTAMMENT PROTHESES, AVEC REVETEMENTS  
BIOLOGIQUEMENT ACTIFS"

<130> CP/BB 61017-2067

<150> FR 03 07 395

<151> 2003-06-19

<160> 1

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 359

<212> PRT

<213> Human

<400> 1

Met Lys Ala Thr Ile Ile Leu Leu Leu Leu Ala Gln Val Ser Trp Ala  
1 5 10 15

Gly Pro Phe Gln Gln Arg Gly Leu Phe Asp Phe Met Leu Glu Asp Glu  
20 25 30

Ala Ser Gly Ile Gly Pro Glu Val Pro Asp Asp Arg Asp Phe Glu Pro  
35 40 45

Ser Leu Gly Pro Val Cys Pro Phe Arg Cys Gln Cys His Leu Arg Val  
50 55 60

Val Gln Cys Ser Asp Leu Gly Leu Asp Lys Val Pro Lys Asp Leu Pro  
65 70 75 80

Pro Asp Thr Thr Leu Leu Asp Leu Gln Asn Asn Lys Ile Thr Glu Ile  
85 90 95

Lys Asp Gly Asp Phe Lys Asn Leu Lys Asn Leu His Ala Leu Ile Leu  
100 105 110

Val Asn Asn Lys Ile Ser Lys Val Ser Pro Gly Ala Phe Thr Pro Leu  
115 120 125

Val Lys Leu Glu Arg Leu Tyr Leu Ser Lys Asn Gln Leu Lys Glu Leu  
130 135 140

Pro Glu Lys Met Pro Lys Thr Leu Gln Glu Leu Arg Ala His Glu Asn  
145 150 155 160



Glu Ile Thr Lys Val Arg Lys Val Thr Phe Asn Gly Leu Asn Gln Met  
 165 170 175  
 Ile Val Ile Glu Leu Gly Thr Asn Pro Leu Lys Ser Ser Gly Ile Glu  
 180 185 190  
 Asn Gly Ala Phe Gln Gly Met Lys Lys Leu Ser Tyr Ile Arg Ile Ala  
 195 200 205  
 Asp Thr Asn Ile Thr Ser Ile Pro Gln Gly Leu Pro Pro Ser Leu Thr  
 210 215 220  
 Glu Leu His Leu Asp Gly Asn Lys Ile Ser Arg Val Asp Ala Ala Ser  
 225 230 235 240  
 Leu Lys Gly Leu Asn Asn Leu Ala Lys Leu Gly Leu Ser Phe Asn Ser  
 245 250 255  
 Ile Ser Ala Val Asp Asn Gly Ser Leu Ala Asn Thr Pro His Leu Arg  
 260 265 270  
 Glu Leu His Leu Asp Asn Asn Lys Leu Thr Arg Val Pro Gly Gly Leu  
 275 280 285  
 Ala Glu His Lys Tyr Ile Gln Val Val Tyr Leu His Asn Asn Asn Ile  
 290 295 300  
 Ser Val Val Gly Ser Ser Asp Phe Cys Pro Pro Gly His Asn Thr Lys  
 305 310 315 320  
 Lys Ala Ser Tyr Ser Gly Val Ser Leu Phe Ser Asn Pro Val Gln Tyr  
 325 330 335  
 Trp Glu Ile Gln Pro Ser Thr Phe Arg Cys Val Tyr Val Arg Ser Ala  
 340 345 350  
 Ile Gln Leu Gly Asn Tyr Lys  
 355